

Macro- and microcirculatory derangements in borderline hypertension : relation to salt-sensitivity

Citation for published version (APA):

Draaijer, P. (1994). *Macro- and microcirculatory derangements in borderline hypertension : relation to salt-sensitivity*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.19940128pd>

Document status and date:

Published: 01/01/1994

DOI:

[10.26481/dis.19940128pd](https://doi.org/10.26481/dis.19940128pd)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 04 May. 2023

Summary

Controversy exists about the sodium-sensitivity concept. Indeed, since blood pressure responses to high sodium intake are highly variable, it is difficult to assess which part of the blood pressure response is due to normal variation and which part represents a salt retaining trait. Moreover, very little attention has been paid to the reproducibility of sodium-sensitivity. However, sodium-sensitivity appeared to be a highly reproducible phenomenon in the borderline hypertensive group under study in the present thesis, as was described in **Chapter 3**. Furthermore, it was found that sodium-resistant subjects displayed a significant increase in urinary dihydroxyphenylalanine (dopa) excretion and a significant decrease in dopamine-to-dopa ratio when sodium intake was changed from low into high in the first but also in the repeated study. The latter finding suggests that more dopa is available during high sodium-intake than is actually transformed into dopamine, which subsequently acts as a local natriuretic substance. These salt induced changes in the renal dopaminergic system, however, were consistently absent in both the initial and the second experiment in sensitive subjects. It appeared as if the latter subjects already had a supernormal dopa excretion during low sodium intake and were not capable of a further elevation of the dopa levels when sodium intake was increased. This suggests that, to compensate for a decreased renal excretory capacity, sodium sensitive subjects need supernormal dopa levels in order to establish sodium homeostasis. A significant correlation between urinary dopa excretion during low sodium intake and the pressor response induced by high salt intake in sodium-sensitive subjects, but not in resistant ones, may strengthen the above mentioned assumption. Higher levels of atrial natriuretic peptide (ANP) were found during both low and high salt intake as well as a steeper increase upon high sodium intake in the sodium-sensitive group compared to the sodium-resistant subjects. Higher ANP levels during high salt intake as well as the steeper increase suggest sodium and volume retention. However, the exact role of significantly higher levels of ANP during low salt intake in the sensitive group remains to be established. The net alterations in renal blood flow, glomerular filtration rate, plasma renin activity and plasma aldosterone levels when sodium intake was increased showed no difference from one group to the other, not in the first experiment, neither in the repeated one. Thus, although in the literature sodium-sensitivity has been linked to maladaptations of renal haemodynamics or of the renin-angiotensin system to increases in sodium intake, the present data do not support overt maladaptations. However, one has to keep in mind that plasma renin activity should be related to the cumulative sodium balance. In this respect PRA and aldosterone levels may be inappropriately high in the sensitive group.

Many studies have been performed to unravel the haemodynamics behind the sodium induced pressor response. Less attention has been paid to the question whether cardiovascular characteristics of sodium-sensitive and sodium-resistant subjects differ during regular normal day sodium intake. Since sodium-sensitivity has been linked to a more serious course of the hypertensive process, it may be

expected that such differences exist. Indeed, it has been demonstrated that during regular sodium intake, salt-sensitive hypertensives have higher fore-arm vascular resistance than sodium-resistant ones. Moreover, as described in **Chapter 4**, sodium-sensitive borderline hypertensive subjects displayed significantly reduced distensibility and compliance of three large arteries, namely the carotid, femoral and brachial artery, as compared to sodium-resistant borderline hypertensive subjects. This reduction could not be explained by a higher blood pressure level, higher levels of pressure regulating hormones or longer duration of hypertension in the sensitive group. It has been stated that stiff arteries, since they are subject to high intramural stresses, tend to age faster than flexible ones. Also a link between atherosclerosis and reduced arterial compliance has been suggested. Moreover, significant inverse correlations were found between large artery compliance and left ventricular mass in the borderline hypertensive subjects under study. Therefore, reduced arterial compliance may well be an explanation for the more serious course of the hypertensive disease in sodium-sensitive subjects.

In this respect, it is of interest to know whether reduction of the blood pressure towards normotensive values by means of antihypertensive therapy will improve the reduced large artery compliance in sodium-sensitive subjects. As described in **Chapter 6**, long-term treatment with enalapril 10 mg/day induced a significant improvement of the arterial distension, and thereby of the distensibility and compliance of the muscular femoral and brachial arteries, but not of the elastic carotid artery. Treatment with the calcium-antagonist felodipine (5 mg/day), on the contrary, did not influence large artery compliance in the sodium-sensitive group, despite of a similar reduction in blood pressure. Neither enalapril, nor felodipine influenced large artery compliance in the resistant group. The dose dependent improvement of femoral and brachial compliance during enalapril therapy and the regression of compliance towards baseline values after stopping treatment which was encountered in the sodium-sensitive group, may implicate a pathophysiologic role of (local) angiotensin II.

Venous compliance was only marginally reduced in the borderline hypertensive subjects as compared to controls during regular sodium intake. Moreover, venous compliance did not differ between sensitive and resistant subjects, while it has been demonstrated that during high sodium intake a decrease in venous compliance in sodium-sensitive subjects may contribute to the pressor response. Six months of treatment with enalapril or felodipine did not alter venous compliance.

Predominantly experimental studies, performed in skeletal muscle of spontaneously hypertensive rats, indicate that a large part of the increased resistance in hypertension is determined at microcirculatory level and that two mechanisms seem to be responsible for this increase, namely enhanced large arteriolar tone and decreased small arteriolar and capillary density. In humans, studies of the microcirculation are restricted to superficial tissues such as the nailfold skin or the conjunctiva. A reduction in conjunctival capillary density has been found in sodium-sensitive subjects during a high sodium intake. However, under conditions of normal sodium

intake, capillary density in the nailfold skin of the sodium-sensitive borderline hypertensive subjects, sodium-resistant borderline hypertensives and normotensive controls under study in the present thesis were not significantly different, as described in **Chapter 5**. In contrast to this, sodium-resistant subjects recruited less capillaries upon a vasodilatory stimulus induced by 4 minutes of circulatory arrest than sodium-sensitive borderline hypertensives and controls, suggesting a structural diminishment of the number of capillaries in the resistant group. Whether this finding may be generalized to other tissues is unknown. But, future research may aim at testing the hypothesis of a microvascular growth deficit as a blood pressure elevating mechanism in sodium-resistant subjects.

At present, pharmacodesign is directed towards the development of agents that primarily influence microvascular growth. Awaiting such agents, it is of interest to know how existing antihypertensive drugs interfere with the microcirculation. According to experimental studies, some antihypertensive drugs had a negative influence on microvascular growth, while others acted as growth promoters. Long-term treatment with the ace-inhibitor enalapril or the calcium-antagonist felodipine, however, did not influence the reduced capillary density during vasodilation in the sodium-resistant borderline hypertensive subjects under study, as described in **Chapter 7**. Nailfold capillary density appeared to be continually stable regardless of the type of antihypertensive treatment.

■ Concluding remarks

Summarizing, it may be concluded that the assessment of the individual sodium susceptibility of a borderline hypertensive subject may have important implications. At first, sodium-sensitivity may be related to reduced large artery compliance. The reduction in large artery compliance may contribute to the detrimental effects of the hypertensive process such as the eventual development of atherosclerosis and left ventricular hypertrophy. Secondly, the sodium-sensitivity status may have implications for the choice of antihypertensive therapy since for a similar reduction in blood pressure, the ace-inhibitor enalapril significantly improved large artery compliance, while the calcium-antagonist felodipine did not.

Whether the reduced number of capillaries during reactive hyperaemia in sodium-resistant subjects is a result of microcirculatory adaptations to the increased blood pressure or a reflection of impaired microvascular outgrowth can not be derived from the present study. Extended research, preferably in vascular beds that are relevant to the regulation of peripheral resistance, is necessary to value the pathophysiological implications of the finding. Moreover, treatment with enalapril or felodipine did not alter capillary density.

Future research will aim at longitudinal investigation of arterial, venous and capillary properties of the borderline hypertensive group. The relation between reduced large artery compliance, future development of left ventricular hypertrophy and ace-inhibitor therapy will deserve utmost attention. The development of a convenient and valid test for the determination of sodium-sensitivity may also be an important aim in future research.

■ Samenvatting

Zoutgevoeligheid is een controversieel concept. Na een zoutbelasting is er een grote variatie in bloeddrukrespons. Het moeilijk te bepalen welk deel van de bloeddrukverandering het gevolg is van normale variatie en welk deel toegeschreven kan worden aan een daarop gesuperponeerde zoutgevoeligheid. Daar komt nog bij dat er weinig gegevens beschikbaar zijn aangaande de reproduceerbaarheid van zoutgevoeligheid. In **Hoofdstuk 3** werd de reproduceerbaarheid van bloeddrukveranderingen volgend op de overgang van een laag zout dieet naar een hoog zout dieet, getest. Zoutgevoeligheid, bepaald middels een dieetmethode, bleek een zeer reproduceerbaar fenomeen te zijn in de groep borderline hypertensieve mannen die bestudeerd werd in het huidige onderzoek. Verder bleek tijdens dit experiment dat zoutresistente proefpersonen een significante toename toonden van de dihydroxyphenylalanine (DOPA)-uitscheiding in de urine en een significante afname van de dopamine/DOPA ratio wanneer de zoutinname veranderde van laag naar hoog. Dit gebeurde in de eerste maar ook in de herhaalde studie. Deze bevinding geeft aan dat er meer DOPA beschikbaar is tijdens de periode van hoge zoutinname dan dat door het renale tubulusepitheel omgezet wordt in dopamine. Dopamine zou vervolgens werken als een lokaal natriuretische substantie. Deze door zout geïnduceerde veranderingen in het renale dopaminerge systeem bleken zowel in het eerste als in het tweede experiment afwezig in de zoutgevoelige groep. Deze laatste groep toonde al tijdens laag zout dieet hoge DOPA concentraties in de urine, terwijl verdere toename van de DOPA-excretie als reactie op verhoging van de zoutinname uitbleef. Dit gegeven zou kunnen suggereren dat zoutgevoelige proefpersonen, mogelijk ter compensering van een vermindering in het renale natrium-excretie vermogen, reeds tijdens lage zoutinname een hoge DOPA-concentratie nodig hebben voor zouthomeostase. Deze assumptie wordt gesteund door een significante correlatie tussen de DOPA-spiegel in de urine tijdens laag zout dieet en de door hoog zout geïnduceerde bloeddrukverandering, die werd gevonden in zoutgevoelige-, maar niet in zoutresistente proefpersonen. Ook werden hogere plasma atriaal natriuretisch peptide (ANP)-spiegels gevonden in de zoutgevoelige groep, zowel tijdens laag zout dieet als tijdens hoog zout dieet, alsmede een sterkere stijging bij de overgang van laag naar hoog zout. Hogere ANP-spiegels tijdens hoog zout dieet alsmede de sterkere stijging suggereren natrium- en volumeretentie. De betekenis van de hogere ANP-concentratie tijdens de lage zoutinname is minder duidelijk. De door het hoog zout dieet geïnduceerde veranderingen in de renale doorbloeding, de glomerulaire filtratie snelheid, de plasma renine activiteit en de plasma aldosteron concentratie waren vergelijkbaar in de zoutgevoelige- en zoutresistente groep, zowel in het eerste als in het herhaalde experiment. In de literatuur wordt zoutgevoeligheid gerelateerd aan maladaptaties van de renale haemodynamiek of het renine-angiotensine-aldosteron systeem (RAAS) aan een hoge zoutinname. De data uit deze studie ondersteunen deze hypothesen niet, echter men dient zich aangaande het RAAS te realiseren dat de plasma renine activiteit geïnterpreteerd moet worden in het kader van de cumulatieve zoutbalans. In dit kader zouden de plasma renine activiteit en het aldosteron

gehalte relatief gezien te hoog kunnen zijn in de zoutgevoelige groep. Zoutgevoelige hypertensie zou een ernstiger beloop hebben dan zoutresistente hoge bloeddruk. De reden hiervan is niet bekend. Het is daarom interessant te weten of zoutgevoelige proefpersonen tijdens een gemiddelde dagelijkse zoutinname afwijken in bepaalde cardiovasculaire karakteristieken van zoutresistente. Een hogere vaatweerstand is in de literatuur beschreven in de onderarm van zoutgevoelige proefpersonen tijdens een normale zoutinname. Uit de in **Hoofdstuk 4** beschreven studie blijkt, dat zoutgevoelige borderline hypertensieven een significante vermindering vertoonden van de distensibiliteit en de compliantie van grote slagaders als de a. carotis, de a. femoralis en de a. brachialis in vergelijking met zout-resistente en gezonde controles. Deze vermindering in de zoutgevoelige groep tav de resistente groep, kon niet verklaard worden door een hogere bloeddruk, verschillende concentraties van bloeddruk-regulerende hormonen of een langduriger bestaan van de bloeddrukverhoging. Uit de literatuur is bekend dat stijvere slagaders aan hogere intramurale stress onderhevig zijn en daardoor mogelijk sneller verouderen. Er is ook een relatie beschreven tussen atherosclerose en verminderde arteriële compliantie. Verder bleek er in de groep borderline hypertensieven een significante inverse relatie te bestaan tussen de distensibiliteit van de onderzochte slagaders en de linker ventrikel massa, zoals reeds eerder beschreven voor hypertensie patienten. Dit alles kan impliceren dat de verminderde arteriële compliantie een verklaring zou kunnen zijn voor het ivm zoutresistente hypertensie, ernstiger ziektebeloop van zoutgevoelige hypertensie.

In dit kader is het van belang te weten of antihypertensieve therapie een positieve invloed uitoefent op de verminderde arteriële compliantie van de zoutgevoelige proefpersonen. Zoals beschreven in **Hoofdstuk 6** bleek zes maanden behandeling met de angiotensine-converting-enzyme inhibitor enalapril in een dosering van 10 mg/dag een significante verbetering te induceren in de distensibiliteit en compliantie van de musculaire aa. femoralis en brachialis in de zoutgevoelige groep. Een dergelijk effect werd niet bereikt in de elastische a. carotis. De calcium-antagonist felodipine in een dosering van 5 mg/dag had geen effect op de compliantie van de onderzochte arterieën in de zout-gevoelige groep. In de zoutresistente groep werd de compliantie van de drie arterieën niet significant beïnvloed door de 6 maanden durende behandeling met enalapril of felodipine. De dosis afhankelijke verbetering van de compliantie van de aa. femoralis en brachialis in de zoutgevoelige groep, alsmede de regressie van de compliantiewaarden naar het uitgangsniveau na staken van de enalapril behandeling, suggereren dat (lokaal) angiotensine II mogelijk van pathofysiologische betekenis is bij de verminderde arteriële compliantie van de zoutgevoelige proefpersonen.

De veneuze compliantie gemeten tijdens gemiddelde zoutinname bleek slechts marginaal verminderd tov de controles. Tevens was er geen verschil in veneuze compliantie tussen zoutgevoelige en zoutresistente proefpersonen. Eerder werd echter aangetoond dat tijdens een zoutbelasting de veneuze compiantie van zoutgevoelige hypertensieven lager is dan die van zoutresistente hypertensieven. Zes maanden behandeling met enalapril en felodipine had geen effect op de veneuze

compliantie.

Dierexperimentele studies, met name verricht in skeletspier van spontaan hypertensieve ratten, toonden dat een groot deel van de verhoogde vaatweerstand, zoals die gevonden wordt bij hypertensie, bepaald wordt op microcirculatorisch niveau. Twee mechanismen zouden met name voor deze weerstandsverhoging verantwoordelijk zijn. Ten eerste een toegenomen arteriolaire tonus en ten tweede een verminderde arteriolaire- en capillaire densiteit. Humane microcirculatorische studies zijn schaars en minder informatief van opzet omdat deze studies zich beperken tot superficiële weefsels zoals de huid of de conjunctiva, hetgeen vaatbedden zijn die niet van prominent belang zijn in de regulatie van de vaatweerstand. Een verminderde capillaire densiteit tijdens hoog zout dieet werd reeds beschreven in de conjunctiva van borderline hypertensieve mannen. Gedurende de gemiddelde zoutinname werd echter een vergelijkbare capillaire densiteit gevonden in de nagelriem van normotensieve controles, zoutgevoelige en zoutongevoelige borderline hypertensieven, zoals beschreven in **Hoofdstuk 5**. Tijdens de hyperaemische fase na 4 minuten circulatorisch arrest in de vinger, bleek echter dat de zoutresistente proefpersonen significant minder capillairen recruteerden dan de zoutgevoeligen en de controles. Dit zou kunnen duiden op een structureel verschil in aantal capillairen tussen zoutgevoelige en zoutresistente borderline hypertensieven. Deze bevinding kan echter niet zondermeer geëxtrapoleerd worden naar andere weefsels. Meer onderzoek is nodig, liefst in verschillende vaatbedden, om na te gaan of een microvasculair groei deficit een bloeddruk verhogend mechanisme zou kunnen zijn in zoutresistente hypertensieven. Op het moment wordt onderzoek verricht naar nieuwe farmacologische substanties waarmee microvasculaire groei beïnvloed kan worden. Aangaande de bestaande antihypertensiva bleek dat sommige een negatieve invloed uitoefenen op microcirculatorische groei, terwijl andere als groei-promotoren werken. Zoals beschreven in **Hoofdstuk 7** bleek 6 maanden antihypertensieve therapie met enalapril en felodipine geen invloed te hebben op de capillaire densiteit in de nagelriem van borderline hypertensieve jonge mannen.

■ Conclusie

Het vaststellen van de individuele zoutgevoeligheidsstatus van borderline hypertensieven kan belangrijke implicaties hebben. Ten eerste bleek zoutgevoeligheid gerelateerd te zijn aan een verminderde compliantie van grote slagaders. Deze reductie in de soepelheid van de vaten kan bijdragen aan het ontstaan van atherosclerose en linker ventrikel hypertrofie. Ten tweede bleek dat de keuze van antihypertensieve therapie mede bepaald kan worden door de zoutgevoeligheidsstatus. Behandeling met de ace-inhibitor enalapril gaf een significante verbetering van de compliantie van musculaire arteriën in de zoutgevoelige groep terwijl behandeling

met de calcium-antagonist felodipine geen effect had op de compliantie, ondanks eenzelfde bloeddrukdaling.

Of het verminderde aantal capillairen tijdens reactieve hyperaemie in de zoutresistente borderline hypertensieve groep een gevolg is van microcirculatoire aanpassingen aan de verhoogde bloeddruk, danwel een reflectie is van een verminderde microvasculaire groei, valt uit de huidige studie niet op te maken. Verdere onderzoeken, bij voorkeur in vaatbedden die een rol spelen in de regulatie van de totale vasculaire weerstand zijn noodzakelijk om de pathofysiologische betekenis van de bevinding op waarde te schatten. Antihypertensieve therapie met enalapril of felodipine had geen invloed op de capillaire densiteit in de nagelriem.

Toekomstig onderzoek zal zich richten op het vervolgen van arteriële, veneuze en capillaire eigenschappen van de groep borderline hypertensieven. Met name de relatie tussen de arteriële compliantie en de ontwikkeling van linker ventrikel hypertrofie en het effect van ace-inhibitie hierop verdient grote belangstelling. Verder dient een gemakkelijke en valide methode ontwikkeld te worden om zoutgevoeligheid vast te stellen.